

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(BK-PIFA/001 試験:5.3.5.1-1 及びBK-PIFA/002 試験:5.3.5.1-2) に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、監査計画書を実施医療機関の長に提出していなかった事例、治験薬の品質及び管理に係る記録の不備、モニタリング業務の不備、総括報告書の作成手続きに関する不備(以上、自ら治験を実施する者)、一部の治験実施医療機関において、監査計画書及びモニタリング報告書に係るIRBの運営に関する不備等が認められたが、大きな問題は認められなかったことから、承認申請資料に基づき審査を行うことに支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

本剤の有効性に関しては、新型インフルエンザ感染防御効果を確認することは現時点では困難であるが、本剤15 μ gを2回接種することで得られるHI抗体価(ウマ血球)の上昇は、新型インフルエンザワクチンについてのEMEA/CPMPガイドライン(CHMP/VWP/263499/2006)において全て満たすべきとされている3項目のうち2項目を満たしており、中和抗体価についても上昇していたことから、機構は、本剤の接種により新型インフルエンザに対する免疫が獲得できると考える。また、マウス攻撃試験において、本剤接種によりH5N1型インフルエンザ強毒株ウイルスによる感染防御効果が確認されている。以上から機構は、本剤により感染防御効果あるいは重症化予防効果が期待できるものと判断した。

本剤の安全性に関しては、副反応は高頻度に、特に局所反応が1回目に多く認められるものの、重篤な副反応の発現は認められず、対象疾患が重篤であることを鑑み、忍容性に関して特段の問題はないものと判断した。

機構は、製造販売後には、小児に対する免疫原性及び安全性についての情報を詳細に収集する必要があり、特に、安全性に関しては可及的速やかに検討する必要があると考える。他に、高齢者での免疫原性及び安全性、今回提出された資料で評価されたNIBRG-14株以外の株で製造された本剤について、有効性(免疫原性)及び安全性を確認することが必要と考える。また、パンデミック時の使用を想定し、抗原の減量、交叉感染防御効果に関しても検討することが望ましいと考える。

審査報告 (2)

平成 19 年 8 月 15 日

I. 品目の概要

[販 売 名] 沈降新型インフルエンザワクチン「ビケン」
[一 般 名] 沈降新型インフルエンザワクチン
[申 請 者] 財団法人阪大微生物病研究会
[申請年月日] 平成 19 年 1 月 30 日

II. 審査内容

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は、品質に関して、審査報告 (1) 作成時までに審査が終了していなかった事項、及び専門協議後に提出された試験成績に関する事項について以下に記載する。

また、機構は、審査報告 (1) をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査の概要及び専門協議後に提出された資料に関する審査の概要を下記に記す。

なお、本専門協議の専門委員からは、本品について、「平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構の専門員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2 (1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1. 品質について

審査報告 (1) 作成時までに審査が終了していなかった事項及び専門協議後に提出された試験成績に関する事項は以下の通りである。

(1) 標準品について

機構は、原薬の HA 含量試験 (SRD 試験) 及び製剤の力価試験 (SRD 試験) に用いられる標準インフルエンザ HA 抗原 (SRD 試験用) の保存条件が、10℃以下から-20~-30℃に変更された理由を尋ねたところ、申請者は以下のように回答した。当該標準品は国立感染症研究所より配布されたものであり、製造後●年●ヶ月及び●年が経過した時点で、国立感染症研究所と新型インフルエンザワクチンを開発している製造業者らにより、NIBSC 標準抗原 (国際標準品) を基準に当該標準品が測定され、冷蔵保存された当該標準品は、凍結保存された同標準品に比べると HA 含量 (国際標準品換算) が約●割少なく、冷蔵保存での安定性に問題がある可能性が示唆されたことから、国立感染症研究所及びワクチン開発製造業者らとの協議により、当該標準品は凍結保存 (-20~-30℃) することに変更された。

機構は、長期保存試験を含め、本申請資料として提出された全ての原薬の HA 含量試験 (SRD 試験) 及び製剤の力価試験 (SRD 試験) においては、冷蔵保存された標準品が参照品として用いられたため、正確な数値が得られていなかった可能性があると考え、この点について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。冷蔵保存された標準品について、製造後●ヶ月間の SRD 試験における拡散リング径に経時的変化は認められなかったことから、標準品の安定性については問

題ないと考える。

機構は、試験の精度を考慮すると拡散リング径の測定では HA 含量の変化を十分検出できない可能性があり、より精度が高いと考えられる国際標準品を参照とした SRD 試験において、申請者が用いた標準品の HA 含量が冷凍された標準品と比較して約 10% 割減少していた結果を無視することはできないと考える。すなわち、機構は、申請者が用いた標準品に問題がなかったとは判断できない。さらに機構は、他のロットの標準品に問題はなかったか確認したところ、申請者は、次のロットの標準品においても、含量均一性に問題がある可能性があり、現在、国立感染症研究所において新たな標準品ロットを作製中であると回答した。

本剤の開発が急がれていたため、安定性評価、保存条件適切化等を含めた標準品の品質管理体制を確立する十分な時間がなかったという事情もあり、機構は、早急な標準品の品質管理体制確立を、厚生労働省を通じて国立感染症研究所に依頼した。また機構は、申請者に、標準品の品質が十分担保された時点で本剤の安定性並びに SRD 試験による HA 含量試験及び力価試験について再度評価し、必要に応じて規格値を見直す等の対応を求め、適切に対応する旨が回答された。

(2) 原薬の規格及び試験方法について

原薬の規格試験のうち、たん白質含量試験、HA 含量試験、エンドトキシン試験、卵アルブミン含量試験、発熱試験については規格値・判定基準の設定根拠が明確でないこと等から、機構は、これを見直すよう求めたところ、実測値に即して適切に修正された。HA 含量試験の規格値は、「(1) 標準品について」において述べたように、標準品の品質が確立された時点で見直すこととされた。

機構は以上について了承した。

(3) 製剤の規格及び試験方法について

本剤は懸濁性注射剤であることから、機構は、含量均一性試験の必要性について申請者に尋ねたところ、これを規格試験に追加すると回答された。また、第 15 改正日本薬局法製剤総則において懸濁性注射剤も不溶性微粒子試験の対象とされたことから、機構は、これを検討するように求めたところ、申請者は、製剤に硝酸を添加・加熱して可溶化することで本試験が実施可能であることを確認し、不溶性微粒子試験を規格試験に追加すると回答した。

また機構は、製剤の規格試験のうち、たん白質含量試験、力価試験、アルミニウム含量試験、チメロサル含量試験、ホルムアルデヒド含量試験について、実測値に基づいて規格値を見直すよう求めたところ、適切に修正された。力価試験の規格値は、「(1) 標準品について」において述べたように、標準品の品質が確立された時点で見直すこととされた。

機構は、以上について了承した。

(4) 生物由来原料及びその管理について

機構は、本剤の製造工程における外来性ウイルス汚染への対処について説明を求めたところ、申請者は以下のように説明した。発育鶏卵に混入する可能性のあるウイルスの多くは、親鶏へのワクチン接種によって管理される他、親鶏の健康状態及び産卵数の観察で検出可能である。また、不活化工程（ホルマリン濃度 0.01%、4℃、3 日以上）でのホルムアルデヒドによるワクチン株（NIBRG-14 株）のクリアランス指数は >8.7 であり、日本脳炎、麻疹、風しん各ウイルスの 0.01%

ホルマリン処理 (●C、●日) でのウイルスクリアランス指数は >●~>●、単純ヘルペス I 型、ヒトポリオ各ウイルスの ●vol%ホルマリン処理 (●C、●日) によるクリアランス指数は>●及び●であることから、外来性ウイルスの不活化が可能と考えられる。

機構は以下のように考える。親鶏に対してワクチン接種を実施し、抗体検査も実施されているものの抗体価上昇の判断基準は示されておらず、また、ワクチン接種のみであらゆるウイルス汚染を完全に防御し得るものではない。ウイルスクリアランス評価結果については、日本脳炎、麻疹及び風しんウイルスはエンベロープを有するウイルスであり、エンベロープを有さず、ホルマリン抵抗性が高いと考えられるポリオウイルスのクリアランス指数はホルマリン濃度 ●vol%で得られた成績であるため、この結果では、本剤の製造工程のウイルスクリアランス能が十分評価されておらず、本剤の外来性ウイルス汚染への対処が十分とは判断できない。機構は、親鶏のワクチン接種後抗体価の判定基準も含めた発育鶏卵の管理体制の強化を申請者に求め、適切なモデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験成績が確認されるまでの間、中間体（原薬等）についてウイルス否定試験を実施するよう求めた。さらに、機構は、マイコプラズマについてはウイルスシードにおいて管理されているものの、他の原料や中間体では管理されておらず、クリアランス評価もされていないことから、マイコプラズマの混入についても管理するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。親鶏については、抗体検査の頻度、判断基準等も規定して厳しく管理を行うよう改善する。また、不活化工程について、WHO (WHO TRS No.927, 2005) が卵由来不活化インフルエンザワクチンの不活化工程の評価として推奨する鶏白血病ウイルス（エンベロープ有り）、鶏アデノウイルス（エンベロープ無し）、マイコプラズマを用いてクリアランス試験を実施し、20●年●月頃に成績を提出する。当該試験成績により外来性感染物質の安全性が確認されるまでの間、原薬について外来性ウイルス否定試験及びマイコプラズマ否定試験を実施する。

機構は、実施予定の外来性ウイルス否定試験及びマイコプラズマ否定試験の検出感度についての情報を求めたところ、ヒトへの感染の可能性があるニューカッスル病ウイルスは検出可能であるが、明確な感度は不明であり、他のウイルス及び鶏由来のマイコプラズマ 2 種類も含めて検出感度を確認し、20●年●月までに提出予定であると回答した。

機構は、以上について了承した。

(5) その他

原薬の長期保存試験●ヶ月で得られたショ糖密度勾配遠心及び電子顕微鏡観察成績は、●ヶ月後のそれと同等と説明されていた (p.16~17「審査報告 (1) 2. 品質に関する資料<機構における審査の概略> (4) 原薬の安定性について」の項参照) が、●ヶ月の成績は、実際には製造後（長期保存試験開始後）●ヶ月経過した時点で取得されたことが判明し、高次構造の安定性については十分評価できないことが明らかとなった。機構は、現在実施中のインドネシア株を用いて製造した原薬の長期保存試験について、高次構造を含めた評価を行うよう求め、申請者は、有効期間延長の承認事項一部変更承認申請の際に当該試験成績を提出すると回答した。機構はこれを了承した。

また、審査報告 (1) において、追加で確認するとされた事項については、以下のように回答された。

・「(2) 原薬製造における工程管理 2) ウイルス培養工程について」

抗生物質について、申請者は以下のように回答した。

清澄化ウイルス液において注射用塩酸ミノサイクリン残存濃度を確認したところ、定量限界である ug/mL 未満であり、その後の工程で 10 倍以上希釈されるため、製剤での理論的な残留濃度は 0.05pg/mL 未満となり、適切に除去されることが確認された。また、 β -lactam 系抗生物質は使用しないこととし、新たな抗生物質の候補であるメシル酸パズフロキサシン注射液及び注射用ホスホマイシンナトリウム、注射用硫酸ジベカシンの残留量については、承認を取得するまでに成績を提出する。

機構は以上について了承した。

・「(2) 原薬製造における工程管理 3) 不活化工程について」

不活化工程での不活化試験の感度に関し、ホルマリン共存及び非共存下での検出限界について試験成績が提出され、 vol\% ホルマリン共存下の検出感度は、非共存下と比べて 10 倍、原薬の不活化試験 (vol\% ホルマリン共存下) の検出限界と比べて 10 倍低い感度であることが示された。申請者は、感度の低下は重大ではなく、原薬及び製剤において不活化試験が規格試験としても設定されていることから、感染性のウイルスが残存していた場合には十分検出可能であると説明した。

機構は、以上について了承した。

・「(5) 試験法の分析バリデーションについて」

試験法の分析バリデーションの成績が追加で提出された。申請者は、上記の不活化試験を含め重要な工程内管理試験及び規格試験について、主に特異性及び室内再現性、検出限界等の追加検討の結果を示し、試験法の妥当性を説明した。機構はそれらの説明を了承した。

2. 毒性について

審査報告 (1) にて実施中であったラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験の結果が提出された。 0.25 及び 0.5mL/kg (臨床投与量の 25 及び 50 倍量に相当) が、妊娠 7 日、12 日、17 日の 3 回及び分娩後 0 日、7 日、14 日、21 日の 4 回、計 7 回皮下投与された。母動物の一般状態等及び F1 出生児の発生等に本剤に起因する変化は認められないと考えられた。以上の成績より、本試験条件下における母動物及び F1 出生児に関する無毒性量はいずれも 0.5 mL/kg 以上であると考えられた。

機構は、本試験を含め今回提出された毒性に関する資料に関し、専門協議における検討も踏まえた上で、特段の問題はないと考える。

3. 有効性について

機構は、ニワトリ血球を用いた HI 抗体価については、本剤接種により感染防御効果が得られると判断できる結果は得られていないものの、①ウマ血球による HI 抗体価では感染防御効果の可能性が示唆されていること、②中和抗体価の結果からは明確な抗体産生が確認されていることから、本剤接種により新型インフルエンザに対する免疫を獲得することが期待でき、新型インフルエンザの症

状の軽減化と致死率の低下が期待できると判断した。

専門委員からは、以下の意見が出された。一般に、ワクチンの有効性としては感染防御効果を確認することが必要であるが、新型インフルエンザの感染防御を予め検討することは困難である。また、新型インフルエンザワクチンについては HI 抗体価及び中和抗体価と感染防御との関係が十分明らかにされていないため、本剤の有効性をこれらの抗体価に基づいて判断することに限界はあるものの、他の指標が見いだされていない現時点では本剤の有効性は免疫原性を指標として評価せざるを得ない。マウスにおける感染防御試験等の非臨床成績も踏まえ、本剤による感染防御は期待できるとする機構の判断は妥当であると、専門委員から支持された。また、抗体価の測定法についても議論され、国内の所社間においても、国際的にも標準化がなされていないため、国内外の類薬との免疫原性の比較は困難であるとする機構の考えも、専門委員により同意された。

また、専門委員より、本剤接種後の長期の抗体価の推移について確認する必要があるとの意見が出された。これについては、本剤開発時の治験相談を踏まえ、接種 90 日後及び 180 日後の抗体価を測定することが計画されており、機構はそれらの結果を至急提示するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

BK-PIFA/002 試験に参加した被験者を対象として、治験薬 1 回目接種 90 日後及び 180 日後の HI 抗体価（ウマ血球）及び中和抗体価を測定する臨床研究が実施されている。本研究の統計解析計画書に基づく追跡調査報告書は 8 月中旬～下旬に完成予定であるが、現在までに以下の結果が得られている。5 μ g 群の中和抗体価及び HI 抗体価（ウマ血球）では、顕著な変動は見られていないが、15 μ g 群の中和抗体価については 180 日後ではやや低下がみられた。

また、この結果を踏まえ、本剤がプレパンデミックワクチン、パンデミックワクチンとして使用される際に留意すべきことについて、申請者は以下のように説明した。

プレパンデミック時に本剤を接種して約 6 ヶ月が経過してパンデミックが予期される状態になった場合には、抗体価測定を行うことが推奨され、その結果によって追加接種を実施することが有用と考える。パンデミック時に本剤を接種した場合には、6 ヶ月程度の流行の期間中は有効であると推測され、また、パンデミック時に自然感染の機会があれば、ブースター効果により、より長期間の抗体持続が期待できる。

抗体価の推移

評価時期	接種群	例数*	中和抗体価（倍）		HI 抗体価（倍）	
			幾何平均	標準偏差	幾何平均	標準偏差
1 回目 接種前	5 μ g 群	150	14.5	1.95	5.4	1.38
	15 μ g 群	150	15.3	1.76	5.2	1.25
2 回目 接種前	5 μ g 群	150	24.6	2.46	10.6	2.64
	15 μ g 群	150	36.5	2.50	16.5	2.63
事後検査	5 μ g 群	150	38.2	2.61	13.2	2.61
	15 μ g 群	148	72.5	2.46	22.4	2.41
90 日後	5 μ g 群	143	38.3	2.94	14.0	1.78
	15 μ g 群	144	78.5	2.67	18.2	1.94
180 日後	5 μ g 群	142	38.5	2.51	14.4	1.83
	15 μ g 群	148	56.6	2.53	18.7	1.94

*1 回目接種前、2 回目接種前及び事後検査は BK-PIFA/002 試験における FAS、90 日後及び 180 日後は BK-PIFA/002 試験の被験者のうち、同意が得られた者を対象とした。

機構は、以下のように考える。新型インフルエンザ対策行動計画及び新型インフルエンザワクチン接種に関するガイドラインでは、ヒト-ヒト感染が発生したフェーズ 4 からプレパンデミックワクチンの接種を開始し、また、新型インフルエンザワクチン製造株を入手次第、パンデミックワクチンを製造し、接種開始することが計画されている。上記のように、中和抗体価が経時的に低下する傾向が見られることから、プレパンデミックワクチン又はパンデミックワクチン接種後、フェーズ 6 のパンデミック第一波が発生するまでに長期間経過した場合、あるいは、パンデミック時に、パンデミックワクチン接種後、第二波、第三波までの間隔が長期間となった場合の再接種の必要性について、一定期間を経過した後の再接種によるブースター接種の有効性及び安全性を確認する臨床試験の実施も含め、上記臨床研究の最終報告書を踏まえて検討することが必要と考える。

4. 安全性について

機構は、副反応は高頻度に認められ、特に接種部位反応が 1 回目接種時に多く認められるが、本剤は通年型インフルエンザワクチンのようなスプリットワクチン（ウイルス粒子構造を保持しないウイルス構成成分の混合物から成るワクチン）でなく、より高い免疫原性が期待される不活化ウイルス全粒子を有効成分とし、かつアルミニウムアジュバントを添加していることから、強い局所（接種部位）反応の高頻度な発現は十分予測されるものである。一方で接種部位以外の重篤な副反応の発現は認められておらず、対象疾患が重篤であることを鑑み、今回提出された安全性の成績からは忍容性に関して特段の問題はないものと判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。その上で、専門委員より以下の意見が出された。本剤の副反応は忍容可能ではあるが、その発現頻度は国内で既承認の他のワクチンと比較して非常に高いことから、被接種者に対しては、臨床試験において認められた副反応の内容、頻度等の安全性情報を提供するとともに、本剤接種により獲得される新型インフルエンザに対する免疫がどの程度の感染防御効果を発揮するのかは確認されていないことから、リスク・ベネフィットについても、接種前の十分な情報提供が必要である。さらに、本剤の使用の際には、短期間に非常に多数の者に接種されることから、迅速かつ詳細な安全性情報の収集がきわめて重要であるとの意見が出された（p.38「審査報告（1）4. 臨床に関する資料<機構における審査の概略>（6）製造販売後の検討事項について」の項参照）。

5. 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、NIBRG-14 株を用いて製造されたモックアップワクチンの免疫原性及び安全性の検討の結果、本剤は H5N1 型インフルエンザに対するワクチンとしての有用性が期待できるものと判断した。また、非臨床試験成績及びスペインインフルエンザ、アジアインフルエンザ、香港インフルエンザ等の歴史的経験（p.34「審査報告（1）4. 臨床に関する資料<機構における審査の概略>（3）臨床的位置付けについて」）も併せ考えて、本剤は新型インフルエンザに対する感染防御効果あるいは重症化予防効果が期待できるものと判断し、新型インフルエンザウイルス感染に対するワクチンとして位置付けられるものと判断した。以上から、本剤の効能・効果を「新型インフルエンザの予防」とすることで差し支えないと判断した。

この機構の判断は、専門委員から支持されたが、本剤の対象とする新型インフルエンザの亜型の定義をより明確にすべきではないかとの意見が出された。

実際に本剤によって新型インフルエンザワクチンが製造される際には、厚生労働省及び関連機関は、世界保健機関（WHO）、国際獣疫事務局（OIE）、国連食糧農業機関（FAO）等のリファレンスラボラトリーと協力して新型インフルエンザウイルス株の同定・解析を行うとともに、弱毒化されたワクチン製造用候補株を開発し、厚生労働省が指定したワクチン製造株を用いて申請者がワクチンを製造することとされているため、効能・効果において新型インフルエンザの亜型を規定しなくとも実際上の支障はないと考えられるが、一方で、H5N1 型インフルエンザ以外の亜型の新型インフルエンザでは、その疾患の重篤性が現時点では全く予想できないため、リスクベネフィットバランスの検討が困難となることから、本剤は H5N1 型インフルエンザに限定するべきであるとの意見が専門委員より出された。

機構は、以上の意見を申請者に伝え、効能・効果を「新型インフルエンザ（H5N1）の予防」とする、との回答を得たため、これを了承した。

6. 用法・用量について

機構は、感染防御効果に関する抗体価の閾値が明らかではない現時点では、可能な限り高い抗体価上昇を得ることが望ましいこと、BK-PIFA/001 試験において、全体的には筋肉内接種群の方が皮下接種群に比べて抗体価上昇が高い傾向が見られたが、その差異は大きなものではなく、接種経路別の有害事象発現頻度にも特段の差異は認めなかったことから、「通常、0.5mL をおよそ 3 週間の間隔において筋肉内もしくは皮下に 2 回注射する。」とし、1 回接種量 0.5mL あたりの抗原含量については、承認書の成分分量欄及び製造方法欄において「15 μ g（HA 抗原として）」と規定することが妥当と判断した。また、添付文書において、筋肉内接種の経験は少ない旨の記載を行うことが妥当と機構は判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持されたが、有効性及び安全性に関する情報も含めて接種経路別の情報が臨床現場に伝わるよう、添付文書の記載の工夫が必要との意見が出された。

機構は、これらの議論を踏まえて添付文書の記載を修正するよう申請者に求めたところ、適切に対応された。

7. 製造販売後の検討事項について

機構は、臨床試験で対象とされなかった集団での検討及び新型インフルエンザ対策における本剤の有用性の更なる検討のため、以下の事項について、製造販売後に情報収集を行なう必要があるものと考えた。

- ①小児について
- ②高齢者について
- ③NIBRG-14 株以外のワクチン株で製造された本剤の有効性・安全性について
- ④交叉感染防御（クロスプロテクション）効果について
- ⑤抗原節約について

以上の 5 点については、専門委員より、新型インフルエンザ行動計画に従って使用される本剤の製造販売後調査として実施可能であるのか、また臨床試験の実施が必要であるかについて早急に検討する必要がある、とりわけ高い致死率が懸念される小児や高齢者については、迅速な情報収集が急務であるとの意見が出された。以上の意見を申請者に伝えたところ、申請者より、以下のような

回答がなされた。

- ①本剤を小児へも積極的に接種できるよう、製造販売承認後には本剤の小児での免疫原性及び安全性を確認する臨床試験を早急に実施する必要があると考える。小児の年齢区分、接種量等の具体的な臨床試験デザインを厚生労働省、関係専門家等と協議した上で実施したい。
- ②高齢者に接種した場合は抗体価の上昇が健康成人よりも減弱する可能性はあるが、本剤の有効性（免疫原性）が否定されるものではないと考える。また、新型インフルエンザワクチンはほぼ全てが行政機関主導の集団接種になると考えられ、一部の接種者については、接種後の健康状況調査の実施や国立感染症研究所による接種後抗体価の測定が計画されているため、それらの調査に協力することで免疫原性及び安全性に関する情報を収集できると考える。なお、国の主導による臨床試験あるいは臨床研究が実施される場合には、ワクチンの提供その他について協力を行う。
- ③NIBRG-14株及びインドネシア株から製造した原液の品質についての成績から、NIBRG-14以外の株で製造された製剤についても品質及び安全性は同程度であると考えられる。また、BK-PIFA/002試験において5 μ g群と15 μ g群の抗原量の差によって副反応の発現率及び程度に大きな差は見られていないことから、本剤の副反応は主に免疫増強剤として添加している水酸化アルミニウムゲルによるものと考えられ、製造に用いる株が変わっても安全性は同程度であると考えられる。しかし、現在実施中のマウスでの免疫原性試験において、NIBRG-14株とインドネシア株の製剤の免疫原性が明らかに異なるようであれば、ヒトでの安全性及び有効性（特に有効性について）について検討する。
- ④製造販売承認後には、BK-PIFA/002試験で得られた血清について、国立感染症研究所の協力を得ながら、製造株以外の新型インフルエンザウイルスとの中和交叉反応性について検討する。
- ⑤限られた製造量の範囲内で、より集団的な感染防御効果を期待する必要がある場合の対応としては、低用量の複数回接種による免疫原性を確認する臨床試験等を含めて厚生労働省、関係専門家等と協議し、検討する。

機構は、以上の回答を了承するとともに、小児を対象とした試験については可及的速やかに実施すること、高齢者対象の情報収集については、本剤の使用時において遅滞なく実施すること、④及び⑤については、関連機関と協議の上、積極的に実施方法を検討するよう指示し、申請者は了解した。

また、専門委員から、本剤の接種に際しては、本剤接種により獲得される新型インフルエンザに対する免疫がどの程度の感染防御効果を発揮するのかが確認されていないことも含め、本剤の有効性及び安全性情報について接種前の十分な情報提供が必要であるという意見とともに、短期間に非常に多数の者に接種されることから、迅速かつ詳細な安全性情報の収集がきわめて重要であるとの意見が出された。新型インフルエンザワクチン接種のガイドラインでは、都道府県（プレパンデミックワクチン）又は市町村（パンデミックワクチン）が主体となって、原則として集団接種を行うことが計画されている。その際、接種対象者にはワクチンの有効性、副反応等に関する説明文を配布し、必要に応じて説明会を開催すること等、その時点で把握している情報について十分に被接種者に情報提供することが計画されている。また、接種後少なくとも30分はアナフィラキシー・ショック等の重篤な副反応に備えて待機させ、一部の接種者については、定期の予防接種に対する予

防接種後健康状況調査に準じた方法で、健康状況調査票を用いて安全性情報を収集することが計画されている。さらに、被接種者が新型インフルエンザワクチン接種による副反応と思われる症状を自覚した場合や、医師が副反応が疑われる被接種者を診察した場合は、速やかに接種を行った都道府県又は市町村に連絡し、当該情報を受け取った都道府県又は市町村は、緊急を要する場合には、NESID システム（症候群サーベイランスシステム）等を用いて迅速に厚生労働省に報告することが計画されている。機構は、行政機関が接種対象者を選定し、集団接種を行う新型インフルエンザワクチンについては、上記のように行政機関が主導的に情報提供及び安全性情報の収集を行うことが必要と考える。これらを踏まえ、機構は申請者に対し、国の新型インフルエンザ対策の中で実際に本剤が使用される際に、製造販売業者の責務として実施すべき事項について、行政機関と積極的に協議し、検討するよう求め、申請者は了解した。

一方、有効性に関しては、専門委員より、実際のパンデミック発生状況において、どこまで詳細な調査が可能かは今後具体的な検討を行う必要があるものの、感染防御効果に関する情報については、可能な限りの収集が必要であるという意見が出された。これについては、新型インフルエンザワクチン接種を行う各医療機関、自治体等の協力の下、ワクチン接種者の一部について、同意を得た上で採血を行い、国立感染症研究所が抗体価を測定することが新型インフルエンザワクチン接種のガイドラインにおいて計画されているが、今後、実際の感染防御効果を評価する方法についても検討されることが望ましいと機構は考える。

8. その他

(1) 接種前の抗体価陽性例について

専門委員より、本剤接種前に抗体価が陽性であった症例の臨床的意義についての検討を要するとの意見が出された。

機構は、本剤接種前に H5 に対する抗体価が陽性であることの意味について説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

HI 抗体価に関しては、①非特異的にウイルスと結合するような血清中の因子、②通年のインフルエンザウイルスに対する抗体等の交叉反応、中和抗体価については、③接種前に既に保持していた N1 抗体が関与した可能性などが考えられる。また、④血清中に存在した不特定な抗原に対する抗体等が H5 のヘマグルチニン蛋白質等と交叉反応をした可能性も否定できない。

機構は、さらに、本剤接種前に H5 に対する抗体価（ニワトリ血球）が陽性であった 12 例について、陰性であった症例との安全性の差異につき説明するよう求めたところ、申請者は接種部位及び接種部位以外の各症状ともに大きな差はみられなかった、と回答した。

機構は、申請者の回答は概ね妥当と考えるが、抗体価測定に関する所社間及び国際的な標準化に関しては、製造販売後には更なる検討を行うことが望ましいと考える。

(2) 治験中に判明した妊娠例の転帰について

BK-PIFA/002 試験の治験中に妊娠が判明し、治験を中止した症例が 1 例存在していたことから、機構は、治験中止後の転帰を説明するよう申請者に求め、当該症例は出産まで特段の健康上の問題は認められず、40 週 3 日に自然分娩にて出産し、母子ともに治験薬接種による影響を示す所見は認められていないことを確認した。

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果、用法・用量を以下のように整備した上で、本剤を承認して差し支えないと判断する。なお、本剤は生物由来製品、原体・製剤ともに劇薬に該当し、希少疾病用医薬品であることから再審査期間は10年とすることが適当であると判断する。

【効能・効果】 新型インフルエンザ（H5N1）の予防

【用法・用量】 通常、0.5mLをおよそ3週間の間隔をおいて筋肉内もしくは皮下に2回注射する。

IV. 審査報告(1)の訂正

審査報告(1)を以下の通り訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じない。

	訂正前	訂正後																																																
p.7 ④7行目	ワクチンの感染症(鶏伝染性ファイブリキウス囊病を除く)に対する抗体調査等	ワクチンの感染症(鶏伝染性ファイブリキウス囊病及び鶏痘を除く)に対する抗体調査等																																																
p.20 (2) 1) 1~2行目及び2) 1行目 p.22 (iii) (1) 2行目及び6行目、(2) 2行目、(3) 4行目	臨床最大投与量	臨床投与量																																																
p.25 2) 2行目	国内9施設で実施された。	国内9施設で医師主導治験として実施された。																																																
p.29 28行目 p.30 表13 下2~4行目	申請者は、 申請者は、トリ由来のH5型インフルエンザウイルスの場合は、抗体の検出法として、トリ血球を用いたHI測定法は感度が低いこと (Virus Res., 2004; 103: 91-95)、またH5型インフルエンザワクチンは、	「自ら治験を実施する者*」は、 申請者は、H5型インフルエンザワクチンは、																																																
p.33 表16 下2行目	鼻咽頭炎以外のいずれの副反応も	3%以上の有害事象のうち鼻咽頭炎以外のいずれの副反応も																																																
p.37 表20	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">2回目接種から事後検査まで</th> </tr> <tr> <th>対象例数</th> <th>発現例数</th> <th>発現件数</th> <th>発現率 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>58</td> <td>35</td> <td>77</td> <td>60.3</td> </tr> <tr> <td><u>60</u></td> <td>30</td> <td>56</td> <td><u>50.0</u></td> </tr> <tr> <td><u>58</u></td> <td>36</td> <td>75</td> <td><u>62.1</u></td> </tr> <tr> <td>60</td> <td>24</td> <td>50</td> <td>40.0</td> </tr> </tbody> </table>	2回目接種から事後検査まで				対象例数	発現例数	発現件数	発現率 (%)	58	35	77	60.3	<u>60</u>	30	56	<u>50.0</u>	<u>58</u>	36	75	<u>62.1</u>	60	24	50	40.0	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">2回目接種から事後検査まで</th> </tr> <tr> <th>対象例数</th> <th>発現例数</th> <th>発現件数</th> <th>発現率 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>58</td> <td>35</td> <td>77</td> <td>60.3</td> </tr> <tr> <td><u>58</u></td> <td>30</td> <td>56</td> <td><u>51.7</u></td> </tr> <tr> <td><u>60</u></td> <td>36</td> <td>75</td> <td><u>60.0</u></td> </tr> <tr> <td>60</td> <td>24</td> <td>50</td> <td>40.0</td> </tr> </tbody> </table>	2回目接種から事後検査まで				対象例数	発現例数	発現件数	発現率 (%)	58	35	77	60.3	<u>58</u>	30	56	<u>51.7</u>	<u>60</u>	36	75	<u>60.0</u>	60	24	50	40.0
2回目接種から事後検査まで																																																		
対象例数	発現例数	発現件数	発現率 (%)																																															
58	35	77	60.3																																															
<u>60</u>	30	56	<u>50.0</u>																																															
<u>58</u>	36	75	<u>62.1</u>																																															
60	24	50	40.0																																															
2回目接種から事後検査まで																																																		
対象例数	発現例数	発現件数	発現率 (%)																																															
58	35	77	60.3																																															
<u>58</u>	30	56	<u>51.7</u>																																															
<u>60</u>	36	75	<u>60.0</u>																																															
60	24	50	40.0																																															
p.37 (5) 2) 4行目	いなかった (5µg 群 97.3%、15µg 群 92.7%) ことから	いなかった (有害事象: 5µg 群 97.3%、15µg 群 92.7%、副反応: 5µg 群 94.7%、15µg 群 92.0%) ことから																																																

*: 医師主導治験を実施した者を指す。